

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **06-183991**

(43)Date of publication of application : **05.07.1994**

(51)Int.Cl.

A61K 35/78

A61K 35/78

(21)Application number : **04-340494**

(71)Applicant : **SANKOUDOU:KK**

OSAKA PREFECTURE

(22)Date of filing : **21.12.1992**

(72)Inventor : **SHIBATA TADAYOSHI**

ISHIKAWA TAKAHARU

TSUJI TOSHIHIKO

(54) INHIBITOR OF HISTAMINE LIBERATION FROM MAST CELL

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject agent effective as a preventive and therapeutic agent for allergic diseases, comprising a water-soluble composition of a plant material such as whole plant of guttiferous plant, stem of caprifoliaceous plant, ripe fruit of *Crataegus cuneata* or *Crataegus maxinowiczii* of rosaceous plant as an active ingredient.

CONSTITUTION: Whole plant of *Hypericum erectum* belonging to the family Guttiferae, stem of *Lonicera japonica* belonging to the family Caprifoliaceae, ripe fruit of *Crataegus cuneata* or *Crataegus maxinowiczii* or its variety belonging to the family Rosaceae is collected, finely cut, dried under sunshine and ground by a crusher to give dried powder, which is mixed with water and heated under reflux to extract a water-soluble component. The extracted solution is centrifuged, a supernatant liquid is extracted, optionally water is distilled away from the extracted solution and the extracted solution is made into a powdery state to give a component having inhibitory action on mast cell histamine liberation. The component is made into an aqueous solution of an arbitrary concentration to give a spray agent, embrocation of eye drop or mixed with an ointment base such as an ointment for external application. Consequently, the objective mast cell histamine liberation inhibitor useful for preventing and treating diseases caused by allergic reaction is obtained.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	12.10.1999
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	3257710
[Date of registration]	07.12.2001
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of extinction of right]	

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-183991

(43) 公開日 平成6年(1994)7月5日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	弁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	A E M C	7167-4C		
	A B F	7167-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平4-340494	(71) 出願人	391029875 株式会社三香堂 大阪府東大阪市日下町4丁目2番59号
(22) 出願日	平成4年(1992)12月21日	(71) 出願人	000205627 大阪府 大阪府大阪市中央区大手前2丁目1番22号
		(72) 発明者	柴田 忠良 奈良県北▲葛▼城郡上牧町滝川台1丁目3-2
		(72) 発明者	石川 敬治 大阪府八尾市末広町1-4-15
		(72) 発明者	辻 敏彦 奈良県北▲葛▼城郡王寺町本町2-20-6
		(74) 代理人	弁理士 小谷 悦司 (外3名)

(54) 【発明の名称】 肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤

(57) 【要約】

【目的】 肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を提供する。

【構成】 オトギリソウ科に属するオトギリソウの全草、スイカズラ科に属するスイカズラの茎、バラ科に属するサンザシおよびオオサンザシその他その変種の成熟果実の群よりなる植物体の一種以上の水溶性成分を有効成分とすることを特徴とするものである。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 オトギリソウ科に属するオトギリソウの全草、スイカズラ科に属するスイカズラの茎、バラ科に属するサンザシおよびオオサンザシその他その変種の成熟果実の群よりなる植物体の一種以上の水溶性成分を有効成分とすることを特徴とする肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤、換言すればアレルギー反応に起因する疾患を10 予防し、あるいは治療する薬剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】肥満細胞は生体組織に広く分布している。炎症刺激によってヒスタミン、セロトニン、ロイコトリエン等の起炎物質が肥満細胞から遊離され、血管透過性亢進、平滑筋萎縮、粘液分泌亢進等いわゆるアレルギー反応が起こる。

【0003】このようなアレルギー反応を抑制するために肥満細胞の脱顆粒によるヒスタミン等の起炎物質が遊離しないように抑制することが必要である。20

【0004】従来、肥満細胞から遊離したヒスタミンに起因して起こるアレルギー反応による疾患の治療剤として化学合成製品である抗ヒスタミン剤が広く使用されてきた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、化学合成製品からなる抗ヒスタミン剤そのものには、通常眠気やめまいあるいは吐き気を催したり、倦怠感が起こったり、さらには下痢を催したりする副作用があり、特に敏感なアレルギー体質の人にとっては化学合成製品からなる抗ヒスタミン剤は適用し難いという問題点がある。30

【0006】本発明は、上記のような問題点を解決するためになされたものであり、天然物質中の薬効成分を活用することによって得られる穏やかな肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を提供することを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の請求項1記載の肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤は、オトギリソウ科に属するオトギリソウの全草、スイカズラ科に属するスイカズラの茎、バラ科に属するサンザシおよびオオサンザシその他その変種の成熟果実の群よりなる植物体の一種以上の水溶性成分を有効成分とすることを特徴とするものである。40

【0008】

【作用】上記請求項1記載の発明によれば、肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤として、オトギリソウ科に属するオトギリソウの全草、スイカズラ科に属するスイカズラの茎、バラ科に属するサンザシおよびオオサンザシその他その変種の成熟果実の群よりなる植物体の一種以上の水50

2

溶性成分が、有効成分として用いられるものである。

【0009】そして、本発明者等は鋭意研究の結果、上記植物体の水溶性成分には、肥満細胞からヒスタミンが遊離するのを抑制する作用が顕著であり、かつ化学合成製品からなる抗ヒスタミン剤のような副作用が存在しないことを見出したのであり、従って、本発明に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を使用しても副作用がない状態で肥満細胞からヒスタミンが遊離するのを有効に抑制し、その結果使用者にはアレルギー反応が生ぜず、有効にアレルギー反応に起因する疾患を予防し、かつ治療することができる。

【0010】

【実施例】本発明に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤は、オトギリソウ科に属するオトギリソウの全草、スイカズラ科に属するスイカズラの茎、バラ科に属するサンザシおよびオオサンザシその他その変種の成熟果実の群よりなる植物体の一種以上の水溶性成分を有効成分とするものである。

【0011】そして、上記のような水溶性成分が、アレルギー反応を抑える肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤としての薬効を有することについては、実際にオトギリソウの全草、スイカズラの茎、並びにサンザシおよびオオサンザシあるいはそれらの変種の成熟果実から水溶性成分を抽出して採取し、そのヒスタミン遊離抑制率を試験により確認した結果知ることができた。この知見を基に本発明が完成したのである。

【0012】そして、オトギリソウはオトギリソウ科に属する多年草であり、学名は*Hypericum Perforatum* L. と称する。古来民間治療薬として、止血、収斂、リウマチ、神経痛等に使用されているが、肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤としての薬効については古来全く知られていない。

【0013】また、スイカズラはスイカズラ科に属するつる性の低木であり、学名を*Lonicera Caprifolium* と称する。解熱剤、解毒剤あるいは利尿剤等としては利用されているが、肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤としての薬効については古来全く知られていない。

【0014】さらに、サンザシはバラ科に属する落葉低木であり、学名を*Crataegus cuneata* Sieb et Zucc と称する。消化剤、止瀉薬あるいは鎮静薬等に使用されているが、これも肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤としての薬効については古来全く知られていない。

【0015】すなわち、上記のような肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤としての薬効については従来全く知られていなかった上記のような植物体に薬効が存在することを鋭意研究の結果見出したことにより本発明が完成したのである。

【0016】つぎに、上記の植物体から肥満細胞ヒスタ

3

ミン遊離抑制剤として有効な水溶液成分を抽出する方法について説明する。

【0017】まず採取した上記植物体を細かく裁断細分し天日で乾燥する。乾燥に要する日数は長ければ長いほどよい。また、天日乾燥に加熱乾燥あるいは減圧乾燥を併用してもよい。そうすれば乾燥時間を短縮することができ都合である。そして、乾燥後所定の粉碎機を用いて微粉碎し乾燥粉末を得る。

【0018】なお、乾燥については、上記のような方法に限定されるものではなく、植物体の有効成分が変質しないような方法であるなら、任意の乾燥方法を採用することができる。

【0019】つぎに、上記のようにして得た乾燥粉末から適宜の溶媒を用いて有効成分を抽出する。溶媒としては水を使用することが多い。この場合は、上記乾燥粉末を所定量の水に浸漬し、1~24時間、好ましくは3~5時間還流加熱し、水中に有効成分を移行させる。なお、上記還流加熱を行わない場合は上記乾燥粉末を1時間以上、好ましくは24時間~30時間水中に浸漬するようにしてもよい。こうすることによって有効成分が水中に移行し、抽出液が得られる。

【0020】なお、以上のように抽出用の溶媒として水を用いる場合には、当初の乾燥工程を省略することができる。すなわち、上記所定の植物体を採取後水洗し、適度の大きさに裁断して（粉碎する必要はない）、そのまま抽出処理を行えばよい。ただし、植物体を入手後の輸送や保管等の取り扱い上の種々の要因を考慮すれば、一旦乾燥して粉碎し乾燥粉末としておくのが便利である。

【0021】抽出用の溶媒としては、水の他にメタノール、エタノールまたはプロパノール等のアルコール類や、アセトン等のケトン類を用いることもできる。なおこれらの溶媒を用いる場合も抽出方法は上述の水の場合と同じである。ただし、これらの溶媒を用いる場合は、植物体は予め乾燥粉末にしておくのが一般的である。

【0022】以上のようにして得られた有効成分の抽出液は加熱濃縮、減圧加熱濃縮など適宜の方法で濃縮され、本発明に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤が得られる。

【0023】（製造例1）オトギリソウの全草より本発明の実施例に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を以下のようにして製造した。

【0024】まず、オトギリソウの全草を採取し、その葉を細断した後天日で乾燥し、粉碎機で粉碎してオトギリソウの全草の乾燥粉末を得た。

【0025】つぎに、この乾燥粉末10gを水100mlで5時間加熱還流し、水溶性成分を抽出した。この抽出液を1500Gで10分間遠心分離し、上澄みを取って18.7mg/mlの濃度の抽出液、すなわち肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤9.2mlを得た。

【0026】この抽出液から水を揮散させて、172

4

0.4mgの粉末状の肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤としてもよい。

【0027】（製造例2）スイカズラの茎を採取し、その茎を細断した後天日で乾燥し、粉碎機で粉碎してスイカズラの茎の乾燥粉末を得た。

【0028】この乾燥粉末10gを水100mlで5時間加熱還流し、水溶性成分を抽出した。この抽出液を1500Gで10分間遠心分離し、上澄みを取って8.9mg/mlの濃度の抽出液、すなわち肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤9.0mlを得た。

【0029】この抽出液から水を揮散させれば、801.0mgの粉末状の肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を得た。

【0030】（製造例3）サンザシの成熟果実を採取し、それを細断した後天日で乾燥し、粉碎機で粉碎してサンザシの実の乾燥粉末を得た。

【0031】この乾燥粉末10gを水100mlで5時間加熱還流し、水溶性成分を抽出した。この抽出液を1500Gで10分間遠心分離し、上澄みを取って10.2mg/mlの濃度の抽出液、すなわち肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤9.1.4mlを得た。

【0032】この抽出液から水を揮散させて、933.2mgの粉末状の肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤としてもよい。

【0033】上記製造例1、製造例2あるいは製造例3の各抽出液を任意の濃度の水溶液とすれば、スプレー剤、塗布剤あるいは点眼剤として使用することができる。また、ポリエチレングリコール等の軟膏基剤に混入して外用薬の軟膏として使用することもできる。さらに、水溶液をそのまま飲用に供する水薬としても使用可能である。加えて、粉末状にしたものに増量剤を添加して錠剤あるいは粉剤とし、内服薬として使用することもできる。

【0034】（試験例）この発明に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤は、肥満細胞の脱顆粒を抑制し、肥満細胞の脱顆粒によって遊離されるヒスタミン等の化学伝達物質に起因する花粉症、食物アレルギーあるいはじん麻疹等のアレルギー症状の予防および治療に有効である。

【0035】そこで、上記効果を確認する試験を実施した。この試験は、IgE抗体を介した抗原抗体反応、およびヒスタミン遊離剤として広く使用されているコンバウンド48/80によるヒスタミン遊離を抑制することができるか否かで上記効果を確認するものである。

【0036】この試験方法および試験結果について以下詳細に説明する。

【0037】①コンバウンド48/80によるヒスタミン遊離に対する抑制効果
ウイスター系雄性ラット（体重150~250g）を脱血致死させ、その腹腔内に2%の牛胎児血清を含むタイロード液を注入し、軽く腹部をマッサージし、開腹後腹

腔滲出細胞を採取した。

【0038】また胸腔にも同様の操作を施して胸腔滲出細胞を採取した。この両滲出細胞を合わせて、4℃、100Gで10分間遠心分離し、沈殿した細胞を採取し、これに2%の牛胎児血清を含むタイロッド液に22.5% (W/V) になるように溶解したメトリズアミド溶液に重層し、室温、350Gで15分間遠心分離し、沈殿した肥満細胞を採取し、2%の牛胎児血清を含むタイロッド液で二回洗浄した後、2%の牛胎児血清を含むタイロッド液に肥満細胞が100000個/mlの濃度となるように懸濁させ、肥満細胞浮遊液を得た。この操作で90~95%純度の肥満細胞を得た。

【0039】この肥満細胞浮遊液1mlに最終濃度が1mg/ml、10mg/mlとなるようにこの発明に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を含むタイロッド液0.1mlをそれぞれ添加し、37℃で10分間前処理し、予め37℃に加熱したコンパウンド48/80溶液を最終の濃度が1μg/mlとなるように0.1ml添加し、37℃で15分間反応させ、氷冷後、4℃、100Gで10分間遠心分離して上澄と沈渣に分離し、上澄と沈渣のヒスタミン量をShore, P. A. 等の方法 (J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 182, 1959) に準じて蛍光分析法により測定し、ヒスタミン遊離率およびヒスタミン遊離抑制率を*

*算出した。計算式は以下の通りである。

【0040】ヒスタミン遊離率 (%) = (細胞から遊離されるヒスタミン量) / (細胞内の全ヒスタミン量) × 100
ヒスタミン遊離抑制率 (%) = [1 - (A - C) / (B - C)] × 100

但し、A : 肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤と刺激剤とを添加したときのヒスタミン遊離率

B : 刺激剤を添加したときのヒスタミン遊離率

C : 肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤および刺激剤の双方を添加しないときのヒスタミン遊離率

そして、この実験において、肥満細胞浮遊液に肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を添加せずにコンパウンド48/80溶液を最終濃度が1μg/mlとなるように添加したときのヒスタミン遊離率は81.2%であった。

【0041】これに対して、肥満細胞浮遊液に肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を添加し、コンパウンド48/80溶液を最終濃度が1μg/mlとなるように添加したときのヒスタミン遊離率は低く、本発明は肥満細胞ヒスタミンの遊離抑制効果が優れていることが確認された。

【0042】それぞれの肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤の各濃度におけるヒスタミン遊離抑制率を表1に示す。

【0043】

【表1】

試料	最終濃度 (mg/ml)	抑制率 (%)
オトギリソウ(全草)	1.0	98.2
	10.0	87.7
スイカズラ (茎)	1.0	87.9
	10.0	83.8
サンザシ(成熟果実)	1.0	79.7
	10.0	93.1

【0044】②IgEを介した抗原抗体反応におけるヒスタミン遊離に対する抑制効果

上記①の方法に準じて試験した。ただし、抗原はStrejan, Campbellの方法 (J. Immunol, 98, 893, 1967) およびEisen, Belman等の方法 (J. Amer. Chem. Soc., 75, 4583, 1953) に準じてジニトロフェノール化ブタ回虫抽出液 (DNP-As) を調製して得た。そしてラットを奥村の方法 (J. Immunol, 106, 1002, 1971) に準じて免疫し、この感作ラットのIgE抗体価は48時間PCA反応で測定し、陽性のものを使用した。

【0045】そして、この試験において、感作肥満細胞浮遊液に肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を添加せずにD

NP-Asを最終濃度が100μg/mlとなるように添加したときのヒスタミン遊離率は38.4%であった。

【0046】これに対して、感作肥満細胞浮遊液に肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を添加し、DNP-Asを最終濃度が100μg/mlとなるように添加したときのヒスタミン遊離率は低く、本発明の肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤はヒスタミン遊離を抑制する効果が大きいことを示している。

【0047】それぞれの肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤の各濃度におけるヒスタミン遊離抑制率を表2に示す。

【0048】

【表2】

試 料	最終濃度 (ng/ml)	抑制率 (%)
オトギリソウ(全草)	1.0	85.8
	10.0	63.1
スイカズラ (茎)	1.0	22.7
	10.0	67.2
サンザシ(成熟果実)	1.0	13.8
	10.0	83.9

【0049】

【発明の効果】以上説明したように本発明の肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤は、オトギリソウ科に属するオトギリソウの全草、スイカズラ科に属するスイカズラの茎、バラ科に属するサンザシおよびオオサンザシその他その変種の成熟果実の群よりなる植物体の一種以上の水溶性成分が、有効成分として用いられるものである。

【0050】そして、上記植物体の水溶性成分には、肥満細胞からヒスタミンが遊離するのを抑制する作用が顕

著であり、かつ化学合成製品からなる抗ヒスタミン剤のような副作用が存在しないことが鋭意研究の結果見出され、本発明が完成されたのである。

【0051】従って、本発明に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤は、それを使用しても副作用がない状態で肥満細胞からヒスタミンが遊離するのを有効に抑制することができるため、使用者にはアレルギー反応が生ぜず、有効にアレルギー反応に起因する疾患を予防し、かつ治療することができるなど極めて有用な発明である。

【手続補正書】

【提出日】平成5年2月2日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正内容】

【0009】そして、本発明者等は鋭意研究の結果、上記植物体の水溶性成分には、肥満細胞からヒスタミンが遊離するのを抑制する作用が顕著であつた。従って、本発明に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を使用しても肥満細胞からヒスタミンが遊離するのを有効に抑制し、その結果使用者にはアレルギー反応が生ぜず、有効にアレルギー反応に起因する疾患を予防し、かつ治療することができる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正内容】

【0050】そして、上記植物体の水溶性成分には、肥満細胞からヒスタミンが遊離するのを抑制する作用が顕著であることが、鋭意研究の結果見出され、本発明が完成されたのである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正内容】

【0051】従って、本発明に係る肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤は、肥満細胞からヒスタミンが遊離するのを有効に抑制することができるため、使用者にはアレルギー反応が生ぜず、有効にアレルギー反応に起因する疾患を予防し、かつ治療することができるなど極めて有用な発明である。